INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation 6:

C07D 491/06, A61K 31/55 // (C07D 491/06, 307:00, 209:00)

(11) Internationale Veröffentlichungsnummer:

(43) Internationales
Veröffentlichungsdatum:

PT. SE).

26. September 1996 (26.09.96)

WO 96/29332

(21) Internationales Aktenzeichen:

PCT/EP96/01094

(22) Internationales Anmeldedatum:

14. März 1996 (14.03.96)

(30) Prioritätsdaten:

195 09 663.0

17. März 1995 (17.03.95)

DE Veröffentlicht

Mit internationalem Recherchenbericht.

(81) Bestimmungsstaaten: AU, CA, CN, CZ, HU, JP, KR, MX,

NO, NZ, PL, SI, SK, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL,

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): LTS LOHMANN THERAPIE-SYSTEME GMBH [DE/DE]; Irlicher Strasse 55, D-56567 Neuwied (DE).

(72) Erfinder; und

- (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): HILLE, Thomas [DE/DE]; Reckstrasse 17, D-56564 Neuwied (DE). HOFFMANN, Hans-Rainer [DE/DE]; Burghofstrasse 123, D-56564 Neuwied (DE). KREH, Mirko [DE/DE]; Am Schützenplatz 10, D-35039 Marburg (DE). MATUSCH, Rudolf [DE/DE]; Am Hasenkuppel 18a, D-35041 Marburg (DE).
- (74) Anwalt: FLACCUS, Rolf-Dieter, Sperlingsweg 32, D-50389 Wesseling (DE).
- (54) Title: PROCESS FOR ISOLATING GALANTHAMINE
- (54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUR ISOLIERUNG VON GALANTHAMIN

(57) Abstract

The object of the present invention is a process for isolating the alkaloid galanthamine (formula I), the galanthamine produced by the process in question, the use of galanthamine thus produced in galenic forms, and the use of galanthamine thus produced in the treatment of angle-closure glaucoma, Alzheimer's disease and alcohol and nicotine dependency.

(57) Zusammenfassung

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Isolierung des Alkoloids Galanthamin (Formel I), das nach diesem Verfahren hergestellte Galanthamin selbst, die Verwendung des so hergestellten Galanthamins in galenischen Zubereitungsformen sowie das so hergestellte Galanthamin zur Behandlung des Engwinkelglaukoms, der Alzheimerschen Krankheit und Alkohol- und Nikotinabhängigkeit.

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AM	Amenica	GB	Vereinigtes Königreich	MX	Mexiko
AT	Österreich	GE	Georgien	NE	Niger
AU	Australien	GN	Guinea	NL	Niederlande
	Barbados	GR	Griechenland	NO	Norwegen
BB		HU	Ungarn	NZ	Neusceland
BE	Belgien Burkina Faso	IE	trland	PL	Polen
BF	• • • • • • • • • • • • • • • • • • • •	IT	Italien	PT	Portugal
BG	Bulgarien	л.	Japan	RO	Rumhnien
Ŋ	Benin	KE.	Kenya	RU	Russische Föderation
BR	Brasilien	KG	Kirginistan	SD	Sudan
BY	Belarus	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SE	Schweden
CA	Kanada		Republik Korea	SG	Singapur
CF	Zentrale Afrikanische Republik	KR	Kasachstan	SI	Slowenien
CG	Kongo	KZ	Liechtenstein	SK	Slowakei
CH	Schweiz	ш		SN	Senegal
a	Côte d'Ivoire	LK	Sri Lanka	SZ	Swasiland
CM	Kamerun	LR	Liberia	170	Techad
CN	China	LK	Litauen	TG	Togo
CS	Tachechoslowakei	LU	Luxemburg	LT	Tadachikistan
CZ	Techechische Republik	LV	Lettland	17	Trinidad und Tobago
DE	Deutschland	MC	Monaco		Ukraine
DK	Dinemark	MD	Republik Moldau	UA	• • • • • • • • • • • • • • • • • • • •
EE.	Estland	MG	Madagaskar	UG	Uganda
ES	Spanien	ML	Mali	US	Vereinigte Stasten von Amerika
7	Finnland	MN	Mongolei	UZ	Usbekistan
FR	Frankreich	MR	Mauretanien	VN	Vietnam
GA	Gabon	MW	Malawi		

Verfahren zur Is lierung von Galanthamin

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Isolierung des Alkaloids Galanthamin, das nach diesem Verfahren hergestellte Galanthamin selbst, die Verwendung des so hergestellten Galanthamins in galenischen Zubereitungsformen, sowie das so hergestellte Galanthamin zur Behandlung des Engwinkelglaukoms, der Alzheimerschen Krankheit und der Alkohol- und Nikotinabhängigkeit.

10

(4a, 5, 9, 10, 11, 12-Hexahydro-3-methoxy-11-methyl-6-H-benzofuro-(3a,3,2-ef)-(2)-benzazepin-6-ol) ist ein tetracyclisches Alkaloid, das aufgrund seiner pharmakologischen Eigenschaften zur Gruppe der reversibel wirkenden Choli-15 nesterasehemmstoffen gehört und in seinen Wirkungen dem Physostigmin und dem Neostigmin nahesteht. Es besitzt jedoch auch eigene spezifische Eigenschaften, wie beispielsweise mit Morphin vergleichbare stark analgetische Wirkungen. Als Cholinesterasehemmer besitzt Galanthamin aufgrund seiner im 20 Vergleich zu Physostigmin und Neostigmin geringeren Toxizität eine drei- bis sechsmal größere therapeutische Breite. Dieser Vorteil wiegt seine dosisbezogene etwas geringere Cholinesterasehemmwirkung auf. Galanthamin wird bei Poliomyelitis und verschiedenen Erkrankungen des Nervensystems 25 eingesetzt, hauptsächlich jedoch bei der Behandlung des Engwinkelglaukoms und als Antidot nach Curare Applikationen. Versuchsweise wird Galanthamin bei der Alzheimerschen Krankheit eingesetzt. In jüngster Zeit wurde auch die Behandlung der Alkohol- und Nikotinabhängigkeit beschrieben (DE-OS 40 30 10 079, DE-OS 43 01 782).

Sowohl die Therapie der Alzheimerschen Krankheit, der Alkohol- und Nikotinabhängigkeit als auch des Engwinkelglaukoms erfordern langwirksame, den besonderen Umständen angepasste Arzneiformen. Als solche bietet sich bei der Behandlung des Engwinkelglaukoms eine Augensalbe an. Schwierige Therapieschemata und Dauerinfusionen kommen aus naheliegenden Grün-

den zur Behandlung der Alzheimerschen Krankheit, der Alkohol- oder Nikotinabhängigkeit nicht in Frage. Bei diesen Erkrankungen bietet sich vielmehr ein transdermales therapeutisches System (TTS) an, wie es beispielsweise in der DE-OS 43 01 783 beschrieben wird. Weder die intakte Haut noch die Cornea des Auges gestatten eine Resorption von Wirkstoffsalzen. Galanthaminhydrochlorid oder Galanthaminhydrobromid können daher bei der Therapie des Engwinkelglaukoms, der Alzheimerschen Krankheit oder der Alkohol- oder Nikotinabhängigkeit mit Salben oder dem TTS nicht verwendet werden. Aus diesem Grund muß also die reine Galanthaminbase eingesetzt werden.

Aufgrund seiner komplizierten tetracyclischen Struktur mit Kohlenstoffatomen aktiven optisch 15 drei wirtschaftliche Synthese der Galanthaminbase nicht möglich. Galanthamin wird daher üblicherweise aus Pflanzen der Amaryllidaceen, beispielsweise aus Galanthusarten, Schneeglöckchen oder Leucojum aestivum, isoliert. Diese Pflanzen haben zwar den Vorteil, Galanthamin in Konzentrationen von bis zu 0,3 %, bei gleichzeitig geringem Anteil an so daß das in der DE-Nebenalkaloiden zu enthalten, PS 11 93 061 beschriebene Extraktionsverfahren Anwendung finden kann. Sowohl die Galanthusarten als auch Leucojum 25 aestivum stehen jedoch unter Naturschutz. Zum anderen verwendet das in der DE-PS 11 93 061 beschriebene Extraktionsverfahren vorzugsweise chlorierte Kohlenwasserstoffe, die aus toxikologischen Gründen in Verruf geraten sind. Die Arzneibücher der westlichen Welt fordern daher den Restge-30 halt an chlorierten Kohlenwasserstoffen auf < 10 ppm zu beschränken. Der Einsatz chlorierter Kohlenwasserstoffe sollte folglich bei der Bereitstellung von Arzneistoffen möglichst vermieden werden. Darüber hinaus muß bei dem bekannten Verfahren der Lösungsmittelextrakt an Aluminiumoxyd adsorbiert 35 werden, um die Abtrennung der Harzstoffe und Nebenalkaloide zu gewährleisten. Aus der nach dem Abfiltieren des Aluminiumoxyds erhaltenen Lösung wird das Galanthamin dann über das WO 96/29332 PCT/EP96/01094

- 3 -

Galanthaminhydrobromid gereinigt, mit der damit verbundenen Entsorgung von Halogensalzen. Für den Einsatz in Salben und dem TTS muß dann die Galanthaminbase auch noch aus diesem Galanthaminhydrobromid freigesetzt werden.

5

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist daher die Bereitstellung eines Verfahrens zur Isolierung und Reinigung von Galanthamin, das die Nachteile der im Stand der Technik bekannten Verfahren nicht aufweist. Insbesondere soll die Reinigung erleichtert werden, der Einsatz von chlorierten Kohlenwasserstoffen und die Reinigung über Galanthaminsalze vermieden werden. Die Aufgabe wird erfindungsgemäß durch ein Verfahren mit den Kennzeichen des Anspruchs 1 gelöst. Vorzugsweise Ausgestaltungen sind in den Unteransprüchen charakterisiert.

Gegenstand der Erfindung im einzelnen ist ein Verfahren zur Isolierung von Galanthamin aus biologischem Material, das aus landwirtschaftlich angebauten Amaryllidaceenarten oder aus solchen, die allgemein als "Unkraut" gelten und nicht unter Naturschutz stehen, vorzugsweise aus den Zwiebeln dieser Pflanzen, gewonnen wird. Zu diesen Amaryllidaceen zählen beispielsweise Narzissen bzw. Crinumarten. Besonders geeignet sind Narcissus pseudonarcissus "Carlton" 25 asiatische Kletterpflanze Crinum amabile. Obwohl Pflanzen nur etwa ein Zehntel der Galanthaminmenge der unter Naturschutz stehenden Pflanzen und darüber hinaus auch noch bis zu zwölf Nebenalkaloide enthalten, gelingt es überraschenderweise mit dem erfindungsgemäßen Verfahren hieraus 30 die Galanthaminbase in für Arzneimittel geeigneter Reinheit zu isolieren.

Erfindungsgemäß wird Galanthamin enthaltendes, biologisches Material, das vorzugsweise zerkleinert und mit Alkalipulver, vorzugsweise mit Natriumhydroxid-Plätzchen, Soda, Pottasche oder ähnlichen Salzen, die geeignet sind, Basen aus biologischem Material freizusetzen und zur Darstellung pharmokolo-

WO 96/29332

gischer Wirkstoffe geeignet sind, vermischt wird, mit toxikologisch unbedenklichen organischen Lösungsmitteln extrahiert und das Galanthamin aus diesem Extrakt durch Flüssig/Flüssig Extraktion gereinigt. Von besond rer Bedeutung 5 für den Erfolg des erfindungsgemäßen Verfahrens ist die Einin der ersten Stufe der des pH-Wertes sig/Flüssig-Extraktion. Die Flüssig/Flüssig Extraktion wird in einer ersten Stufe bei einem pH-Wert von etwa 4 und in einer zweiten Stufe bei einem pH-Wert von etwa 9 durchgeführt. Zur Einstellung des pH-Wertes kann nebem konzentrier-10 tem Ammoniak auch Soda-Lösung oder eine andere Base eingesetzt werden. Als toxikologisch unbedenkliches organisches Lösungsmittel wird Diethylether oder Spezialbenzin eingesetzt. Vorzugsweise wird Spezialbenzin verwendet, da sich 15 damit bereits eine gewisse Vorreinigung erzielen läßt. Das Lösungsmittel wird entfernt, das Galanthamin aus einem geeigneten Lösungsmittel, vorzugsweise aus Isopropanol umkristallisiert. Man erhält die weiße Galanthaminbase mit einem Schmelzpunkt von 129 bis 130°C. Die Reinheit des so erhaltenen Galanthamins zeigt sich im HPLC-Chromatogramm (Fig.2).

Dieses Ergebnis verblüfft umso mehr, als sich das bisher verwendete Verfahren aus der DE-PS 11 93 061 zur Isolierung des Galanthamins aus biologischem Material, das wenig Galanthamin und bis zu 12 Nebenalkaloide enthält, als ungeeignet herausstellte. Mit dem in der DE-PS 11 93 061 beschriebenen Verfahren entsteht eine nicht zu brechende Emulsion, so daß eine Extraktion nicht möglich ist. Ein leicht modifiziertes Verfahren führte zu einem öligen Rückstand, der laut HPLC-Chromatogramm durch mindestens vier Substanzen verunreinigt ist (Fig.1).

Es muß daher als ausgesprochen überraschend angesehen werden, daß sich aus biologischem Material, das wenig Galantha-35 min neben einer großen Anzahl an Nebenalkaloiden enthält, mit Hilfe des einfachen erfindungsgemäßen Verfahrens die freie Galanthaminbase in reiner Form und guter Ausbeute isolieren läßt, ohne daß ein zusätzlicher Adsorptionsschritt an Aluminiumoxyd erforderlich ist.

Die erfindungsgemäß hergestellte Galanthaminbase ist zur Behandlung des Engwinkelglaukoms, zur Behandlung der Alzheimerschen Krankheit oder der Alkohol- und Nikotinabhängigkeit einsetzbar. Die erfindungsgemäß hergestellte Galanthaminbase kann darüber hinaus in galenischen Zubereitungsformen, wie beispielsweise in Augensalben oder in transdermalen therapeutischen Systemen verwendet werden, die ebenfalls zur Behandlung der obengenannten Krankheiten eingesetzt werden können.

Die nachfolgenden Beispiele sollen die Erfindung erläutern, 15 ohne sie einzuschränken:

Beispiel 1 (Vergleich):

Analog zum Verfahren, das in der DE-PS 11 93 061 beschrieben 20 ist, werden 10 kg luftgetrocknete, zerkleinerte Zwiebeln von Narcissus pseudonarcissus "Carlton" sorgfältig mit 2,5 l einer 8%igen wäßrigen Ammoniaklösung vermischt. Das Material quillt auf; der gesamte Ansatz verkleistert. Die zur Extraktion vorgesehene Zugabe von 23 l Dichlorethan führt zu einer 25 Emulsion, die nicht gebrochen werden kann.

Beispiel 2 (Vergleich):

Das im Stand der Technik bekannte Verfahren zur Isolierung
des Galanthamins (DE-PS 11 93 061) wurde modifiziert. 10 kg
luftgetrocknete, zerkleinerte Zwiebeln von Narcissus pseudonarcissus "Carlton" werden sorgfältig mit 400 g Natriumcarbonat vermischt. Danach werden 23 l Dichlorethan zugegeben.
Das Gemisch bleibt 10 Stunden stehen; anschließend wird das
Lösungsmittel abgegossen. Die Zwiebeln werden erneut mit
23 l Dichlorethan übergossen, das nach 2 bis 3 Stunden abgegossen wird. Im Anschluß daran werden die Zwiebeln ein drit-

- 1

tes Mal mit 17 l Dichlor than versetzt, das jedoch direkt wieder abgegossen wird. Die vereinigten Dichlorethanextrakte werden mittels 10%iger Schwefelsäure extrahiert (2 x je 600 ml; 2 x je 300 ml). Die sauren Extrakte werden vereinigt 5 und durch Ausschütteln mit Diethylether von den Spuren des Dichlorethans gereinigt. Danach werden unter Rühren und Kühlung auf 15 bis 20°C etwa 200 ml einer 25%igen wäßrigen Ammoniaklösung bis zur alkalischen Lackmusreaktion zugefügt. Der pH-Wert liegt bei 7 bis 8. Anders als im Stand der Tech-10 nik angegeben fallen die Nebenalkaloide nicht aus. Die alka-Kochsalz gesättigt mit wird Lösung Diethylether extrahiert. Nach Abdampfen des Ethers bleibt, anders als im Stand der Technik angegeben, ein vernachläs-Rückstand übrig. Durch Sättigung sigbar kleiner 15 Pottasche wird der pH-Wert der wäßrigen Phase auf etwa 14 wäßrige Phase wird mehrfach Die eingestellt. Diethylether extrahiert. Die vereinigten Etherextrakte werzurückbleibende der eingedampft, den Trockne galanthaminhaltige Rückstand in Aceton (50 ml) gelöst. An-20 ders als im Stand der Technik angegeben, bildet sich kein Niederschlag. Man ergänzt 350 ml Aceton, fügt 200 g Aluminiumoxid hinzu und rührt 45 Minuten lang. Das Aluminiumoxid wird abfiltriert und zweimal mit je 100 ml Aceton gewaschen. Die vereinigten Acetonlösungen werden zur Trockne einge-25 dampft. Man erhält 1,3 g eines öligen Rückstandes, der mit Hilfe der HPLC untersucht wird. Das Chromatogramm ist in Figur 1 dargestellt. Der Hauptpeak, das Galanthamin , ist gekennzeichnet. Man erkennt deutlich, daß das auf diese Weise isolierte Galanthamin durch mindestens vier Substanzen 30 verunreinigt ist.

Beispiel 3:

100 kg luftgetrocknete, zerkleinerte Zwiebeln von Narcissus 35 pseudonarcissus "Carlton" werden mit 4 kg Natriumcarbonat sorgfältig vermischt. Die Mischung wird in drei gleiche Teile geteilt und mit je 15 l Spezialbenzin 80/110 übergossen. Man läßt 24 Stunden stehen. Die Lösungsmittel werden je zweimal erneuert, gesammelt und im schwachen Vakuum zur Trockne eingeengt. Die Extrakte werden in 2%iger wäßriger Schwefelsäure aufgenommen und mit konzentrierter wäßriger 5 Ammoniaklösung auf einen pH-Wert von 4 eingestellt. Anschließend wird fünfmal mit Diethylether extrahiert. Die wäßrige Phase wird mit konzentriertem Ammoniak auf einen pH-Wert von 9 eingestellt und fünfmal mit Diethylether extrahiert. Diese Etherfraktionen werden gesammelt, mit Natriumsulfat getrocknet und eingeengt. Es werden 20 g eines schwach gelb gefärbten öligen Rückstandes erhalten, der aus heißem Isopropanol umkristallisiert wird. Man erhält 10 g weiße Galanthaminbase mit einem Schmelzpunkt von 129 - 130°C. Im HPLC-Chromatogramm ist ausschließlich ein Peak zu erkennen (Fig.2).

Patentansprüch

- 1. Verfahren zur Isolierung von Galanthamin, dadurch gekennzeichnet, daß Galanthamin enthaltendes, biologisches Material mit toxikologisch unbedenklichen organischen Lösungsmitteln extrahiert wird und das Galanthamin aus diesem Extrakt durch Flüssig/Flüssig Extraktion gereinigt wird, wobei die Flüssig/Flüssig Extraktion in der ersten Stufe bei einem pH-Wert von etwa 4 durchgeführt wird.
- Verfahren gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß
 das biologische Material vor der Extraktion zerkleinert
 und mit Alkalipulver vermischt wird.
 - 3. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Flüssig/Flüssig Extraktion in der zweiten Stufe bei einem pH-Wert von etwa 9 durchgeführt wird.
 - 4. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß als Alkalipulver Natriumcarbonat eingesetzt wird.
- 5. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß als toxikologisch unbedenkliches organisches Lösungsmittel Diethylether oder Spezialbenzin,

vorzugsweise Spezialbenzin eingesetzt wird.

- 6. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß das erhaltene Galanthamin aus einem geeigneten Lösungsmittel umkristallisiert wird.
- 7. Verfahren gemäß Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß als Lösungsmittel Isopropanol eingesetzt wird.

20

25

8. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß als biologisches Material Pflanzenteile, vorzugsweise Zwiebeln der Amaryllidaceen verwendet wird.

5

10

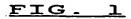
- 9. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß als Amaryllidaceen Narzissenarten, vorzugsweise Narcissus pseudonarcissus "Carlton" oder Crinumarten, vorzugsweise Crinum amabile verwendet werden.
- 10. Galanthamin, hergestellt nach einem Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 bis 9.
- 15 11. Verwendung des Galanthamins nach Anspruch 10 in galenischen Zubereitungsformen.
 - 12. Verwendung des Galanthamins nach Anspruch 10 in Augensalben.

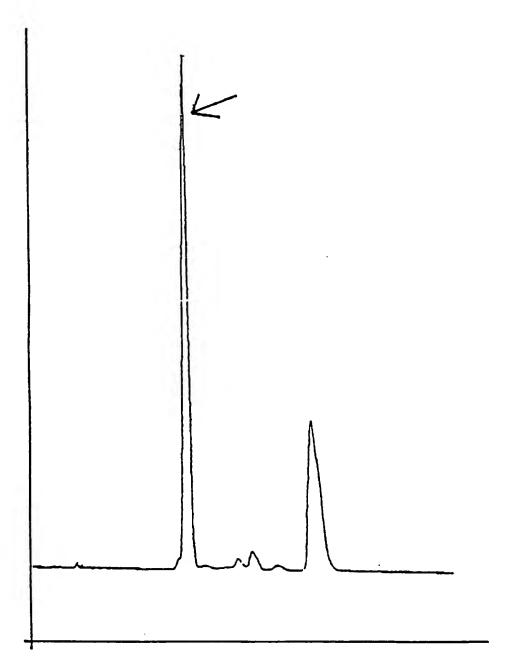
20

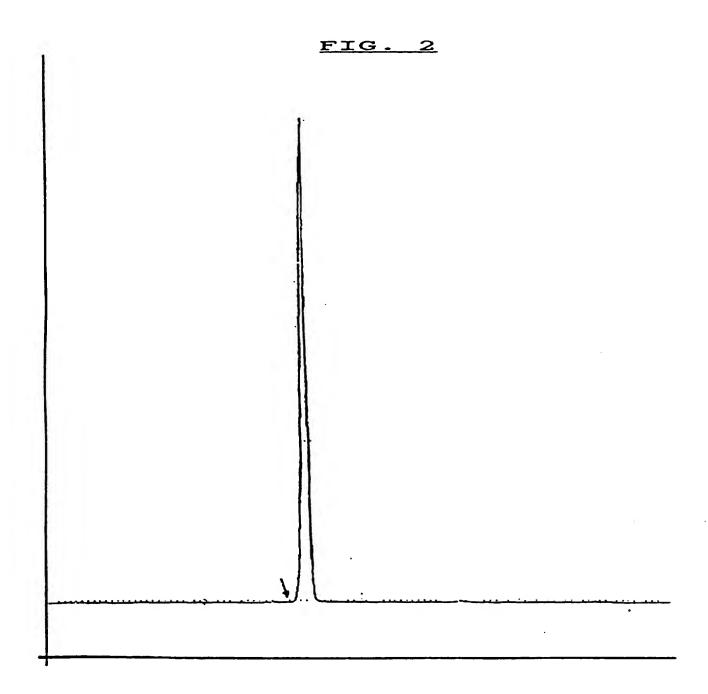
- 13. Verwendung des Galanthamins nach Anspruch 10 in transdermalen therapeutischen Systemen.
- 14. Galanthamin nach Anspruch 10 zur Behandlung des25 Engwinkelglaukoms.
 - 15. Galanthamin nach Anspruch 10 zur Behandlung der Alzheimerschen Krankheit.
- 30 16. Galanthamin nach Anspruch 10 zur Behandlung der Alkoholabhängigkeit.
 - 17. Galanthamin nach Anspruch 10 zur Behandlung der Nikotinabhängigkeit.

- 18. Pharmazeutisch s Präparat, dadurch gekennzeichnet, daß s neben den an sich bekannten pharmazeutischen Hilfsstoffen Galanthamin g mäß Anspruch 10 enthält.
- 5 19. Pharmazeutisches Präparat gemäß Anspruch 18 zur topischen Applikation.
 - 20. Pharmazeutisches Präparat gemäß Anspruch 18 oder 19 zur zur Behandlung des Engwinkelglaukoms.

- 21. Pharmazeutisches Präparat gemäß Anspruch 18 oder 19 zur Behandlung der Alzheimerschen Krankheit.
- 22. Pharmazeutisches Präparat gemäß Anspruch 18 oder 19 zur 15 Behandlung der Alkoholabhängigkeit.
 - 23. Pharmazeutisches Präparat gemäß Anspruch 18 oder 19 zur Behandlung der Nikotinabhängigkeit.
- 20 24. Verfahren zur therapeutischen Behandlung des menschlichen Organismus, dadurch gekennzeichnet, daß Galanthamin gemäß Anspruch 10 oder ein pharmazeutisches Präparat gemäß einem der Ansprüche 18 oder 19 eingesetzt wird.







INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inter. and Application No PCT/EP 96/01094

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
1PC 6 C07D491/06 A61K31/55 //(C07D491/06,307:00,209:00) According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC **B. FIELDS SEARCHED** Mimmum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D A61K Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT Relevant to claim No. Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages DE,B,11 93 061 (WSESOJUSNY) 20 October 1 A cited in the application see claim 1 A PHARMAZIE, 1 vol. 38, no. 9, 1983, BERLIN DE. pages 596-600, XP000570492 R. K. MÜLLER: "Parameter für die flüssig/flüssig-Extraktion toxikologisch relevanter organischer Verbindungen" see page 599; table 2 -/--Patent family members are listed in annex. Further documents are listed in the continuation of box C. lx i X * Special categories of cited documents : "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance. invention 'E' earlier document but published on or after the international "X" document of particular relevance; the claimed inve filing date cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the ent. "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means in the art. *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "A" document member of the same patent family Date of mailing of the international search report Date of the actual completion of the international search 07.06.96 29 May 1996 Authorized officer Name and mailing address of the ISA European Patent (fice, P.B. 5818 Patentiaan 2 NL - 2280 HV Rijnwijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tz. 31 651 epo nl, Voyiazoglou, D Fax: (+31-70) 340-3016

Ports PCT/ISA/218 (second shoot) (July 1992)



nal Application No
PCT/EP 96/01094

	INTERNATIONAL SELECTION	PCT/EP 96/01094
C.(Control	DOD) DOCUMENTS C INSIDERED TO BE RELEVANT	
Category *	the relevant passage	Relevant to claim No.
A	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 82, no. 10, 10 March 1975 Columbus, Ohio, US; abstract no. 64386f, V. G. KRAMARENKO: "Effect of PH of the medium on the extraction of alkaloids with organic solvents" page 463; XP002003767 see abstract & FARMATSIYA, vol. 23, no. 5, 1975,	1
A	pages 29-32, CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 66, no. 20, 15 May 1967 Columbus, Ohio, US; abstract no. 88625d, V. V. MIKHNO: "The comparative appraisal of methods for the isolation of	1
	galanthamine and securinine from biological material" page 8310; XP002003768 see abstract & FARM. ZH., vol. 21, no. 6, 1966, pages 28-29,	1
A	PHYTOCHEMISTRY, vol. 26, no. 5, 1987, pages 1519-1524, XP000571959 J. BASTIDA ET AL: "Alkaloids from Narcissus confusus" see page 1523, right-hand column	

Form PCT/ISA/218 (continuation of second sheet) (July 1992)

Inter nal

information on patent family members

Inter nal Application No
PCT/EP 96/81894

Patent document cited in search report			· · · · · · · · · · · · · · · · · · ·	
cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date	
DE-B-1193061		NONE		
				•
	.*			
			•	

PCT/EP 96/01094

PCT/EP 96/01094 KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES K 6 C07D491/06 A61K31/55 //(C07D491/06,307:00,209:00) Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK **B. RECHERCHIERTE GEBIETE** Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole) IPK 6 C07D A61K Recherchierte aber nicht zum Mindestprüßstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evil. verwendete Suchbegriffe) C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN Betr. Anspruch Nr. Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile Kategorie* DE,B,11 93 061 (WSESOJUSNY) 20.0ktober 1 A in der Anmeldung erwähnt siehe Anspruch 1 1 A PHARMAZIE, Bd. 38, Nr. 9, 1983, BERLIN DE, Seiten 596-600, XP000570492 R. K. MÜLLER: "Parameter für die flüssig/flüssig-Extraktion toxikologisch relevanter organischer Verbindungen* siehe Seite 599; Tabelle 2 -/--Siehe Anhang Patentfamilie Weitere Veröffentlichungen und der Fortsetzung von Feld C zu |X | entnehmen Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätidatum veröffentlicht worden ist und mit der Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutzam anzusehen ist Anmeldung meht kollidiert, sondern nur zum Verständms des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist 'E' literes Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allem aufgrund dieser Veröffentlichung meht als neu oder auf erfindenscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden Anmeldedatum veröffentlicht worden ist Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategone in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist. soil oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O' Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht dem beanspruchten Priontätidatum veröffentlicht worden ist.

werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehren dieser Kategone in Verbimdung gebrachtese Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Priontätidatum veröffentlicht worden ist. Absendedatum des internationalen Recherchenberichts Datum des Abschlusses der internationalen Recherche 07.06.96 29.Mai 1996 Bevolimächtigter Bediensteter Name und Postanschrift der Internationale Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentiaan 2 NL - 2230 HV Ripswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo ni, Fax: (+31-70) 340-3016 Voyiazoglou, D

Formblett PCT/ISA/218 (Blett 2) (Juli 1992)

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Inter. nales Aktenzeichen
PCT/EP 96/01094

		PCT/EP 9	06/01094
(Fortsetzu	ng) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN	manden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Categorie*	Bezeichnung der Veröffendichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kom	menden rene	Deal. Adapt and Title
A	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 82, no. 10, 10.März 1975 Columbus, Ohio, US; abstract no. 64386f, V. G. KRAMARENKO: "Effect of PH of the medium on the extraction of alkaloids with organic solvents" Seite 463; XP002003767 siehe Zusammenfassung & FARMATSIYA, Bd. 23, Nr. 5, 1975, Seiten 29-32,		
A	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 66, no. 20, 15.Mai 1967 Columbus, Ohio, US; abstract no. 88625d, V. V. MIKHNO: "The comparative appraisal of methods for the isolation of galanthamine and securinine from biological material" Seite 8310; XP902003768 siehe Zusammenfassung & FARM. ZH., Bd. 21, Nr. 6, 1966, Seiten 28-29,		1
A	PHYTOCHEMISTRY, Bd. 26, Nr. 5, 1987, Seiten 1519-1524, XP000571959 J. BASTIDA ET AL: "Alkaloids from Narcissus confusus" siehe Seite 1523, rechte Spalte		1

Inter. nales Aktenzeichen
PCT/EP 96/01094

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
DE-B-1193061		KEINE	
	•		·
·			
			:
			:
		·	